

Die
Localisation von Geschwulstmetastasen an
prädisponirten Stellen des Körpers.

Inaugural-Dissertation
der
medizinischen Facultät zu Jena
zur
Erlangung der Doctorwürde
in der
Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe
vorgelegt von
Wilhelm Constein,
approb. Arzt aus Berlin.

Jena,
Frommannsche Buchdruckerei
(Hermann Pohle)
1891.

Genehmigt von der medicinischen Facultät zu Jena
auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Riedel.

Jena, den 21. April 1891.

W. Müller,
d. Z. Decan der medicinischen Facultät.

Dem Andenken
seiner teuren Mutter

gewidmet

vom

Verfasser.

Ein System von Erkrankungen des menschlichen Organismus ist es, welches von jeher allen ätiologischen Deutungsversuchen aufs bestimmteste getrotzt hat, nämlich die Gruppe der krankhaften Geschwülste. Das ganze zum Behufe der Classificirung dieser Gebilde so kunstvoll und logisch aufgebaute System, welches die pathologisch-anatomische Forschung nicht ohne Mühe und Zwist gezeitigt, hat so gut wie nichts beigetragen zur Aufklärung der letzten, eigentlichen Ursache derselben. Die enorme Schwierigkeit einer einheitlichen Erklärung der Geschwülste ist insbesondere in dem Umstande begründet, dass der anatomische Begriff einer Geschwulst und der klinische vielfach differiren. Klinisch imponiren unter anderem die malignen Geschwülste, von denen hier vorzugsweise die Rede sein soll, durchaus als Infectiouskrankheiten, und man kann sagen, dass ohne das Mikroskop man wohl längst zu dieser Ueberzeugung gekommen wäre, anatomisch indess existirt bisher kein genügender Anhalt, eine solche Annahme zu rechtfertigen. Daher haben auch alle bisher zur Erklärung der Geschwulstbildung herangezogenen Hypothesen nicht vermocht, das Räthsel zu entziffern; sie haben durch eine Menge mehr oder minder plausibler und geistvoller Argumente sich anfangs grossen Beifalls und Anhangs erfreut, sind schliesslich aber doch so ziemlich alle verlassen worden, weil jede

derselben ihren „Haken“ hat, an dem dann das Ganze scheitert.

Wenn es also noch zukünftiger Forschung vorbehalten bleiben muss, das eigentliche ätiologische Agens zu ergründen, welches ohne ersichtliche Ursache in dem einen Falle Geschwulstbildung hervorruft, während anderemale unter sonst gleichen Verhältnissen acute Entzündung oder eine andere locale Alteration oder gar keine Veränderung entsteht, so muss zur Zeit die Hauptaufgabe der Forschung darin bestehen, allerlei accessorische Factoren in der Geschwulstlehre zu ermitteln und auf diese Weise durch Casuistik, Statistik etc. ein Material von Thatsachen zu beschaffen, deren Facit dann gestatten wird, einiges Licht in das noch so vielfach unaufgeklärte Gebiet zu werfen.

Wir haben es desshalb unternommen, einen Punkt aus der Geschwulstlehre herauszugreifen und dazu die in vieler Hinsicht noch unklare und streitige Lehre von der Metastasenbildung gewählt.

Die pathologisch-anatomische Forschung hat sich bisher mehr damit beschäftigt, die Genese und die feineren Vorgänge der Metastasenbildung zu ergründen. Diese Dinge haben, wie ja auch billig, das Hauptinteresse in Anspruch genommen, es sind vielerlei und abweichende Ansichten darüber laut geworden, und eine ziemlich umfangreiche Literatur ist entstanden. Eine andere, nicht minder interessante Frage ist die nach der Localisation der Metastasen, mit anderen Worten: Warum sind die Wege der Geschwulstverbreitung im menschlichen Organismus bei der Generalisation so vielseitige und scheinbar so willkürliche? Dass die Verbreitung von Secundärgeschwülsten ganz ohne Gesetze vor sich gehe, klingt schon a priori unwahrscheinlich, vielmehr lässt sich erwarten, dass wie bei so vielen, scheinbar willkürlichen Phänomenen, so auch hier Gesetze existiren, nach denen der Transport von Geschwulstelementen in entferntere Bezirke des Körpers vor sich geht.

Verschiedene Factoren sind es, welche bei einfacher Betrachtung für den Modus dieser Vorgänge als maassgebend sich herausstellen. Einmal kämen die physiologischen Vorgänge im Organismus, die Richtung und Verteilung der Saftbahnen, das Auftreten eingeschalteter Reservoirs zur Retention heterogener Stoffe etc., andererseits die Natur der verschlepten Elemente selbst in Betracht, insbesondere die Fähigkeit der Zellen, bestimmte Gewebsgebiete ungehindert zu passiren, was z. T. gewiss von deren Grösse, Form und Oberflächenbeschaffenheit abhängen mag.

Auf diese Weise sehen wir, dass die grösseren Zellen der Carcinome, deren Weiterverbreitung ja mit Vorliebe auf dem Wege des Lymphstromes geschieht, in den Lymphdrüsen angehalten werden, während die meist kleineren und schlankeren Sarcomzellen diese Barrière ungehemmt passiren und also auch auf diesem Umwege ins Blut gelangen, mittels dessen ihre Verbreitung ja auch durch directen Durchbruch in ein Gefäss häufig stattfindet. Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Lymphgefässe in offener Verbindung mit den serösen Höhlen des Körpers (Pleura, Peritonealsack) stehen, und dass hier die mit Geschwulstmaterial belastete Lymphe nunmehr zu flächenweiser Verteilung kommt, indem sie zu Schlüpfrigerhaltung der serösen Häute dient, so wird dadurch der Vorgang der Seminienbildung an diesen Stellen klar. Die Verbreitung von Geschwulstpartikeln durch die Blutbahn bei Durchbruch eines Tumors in eine Vene hat zunächst eine Verschleppung in das rechte Herz zur Folge. Schon hier sehen wir oft, wenn die Function dieses Organs geschädigt ist, und sich vitale Thromben in seinen Höhlen gebildet haben, vielfach eine Retention von Geschwulstmassen stattfinden. Bisher haben die letzteren indess vermöge des successive zunehmenden Calibers des Stromgebiets nirgends einen nennenswerten Widerstand erfahren. Ein solcher erwächst ihnen nunmehr

in den Capillaren der Lungenarterie, und es werden daher bei der Localisation secundärer Geschwülste die Lungen in allererster Linie in Betracht kommen. — Einen interessanten Beleg dafür, wie bei natürlicher Ausschaltung des Kreislaufs der Lungen diese Organe von metastatischen Geschwülsten frei bleiben, teilt Zahn¹⁾ mit. Ein primäres Sarcom der Samenblasen hatte in Herz, Niere, Mesenterium Metastasen gesetzt. Der Umstand, dass die Lungen frei blieben, erklärte sich einmal durch hochgradiges Emphysem der letzteren und bedeutende consecutive Drucksteigerung im rechten Herzen; vor allem aber fand sich das Foramen ovale des Herzens offen, es war mithin dem Geschwulstmaterial führenden Blutstrom der Umweg durch die Lungen zum Teil erspart. Andere Fälle der Art erwähnen Cohnheim²⁾ und Litten³⁾.

Den Umstand, dass Leber und Knochen so vielfach der Sitz von Metastasen werden, erklärt Scheuthauer⁴⁾ durch die geringe Stromgeschwindigkeit in diesen Organen. Wir möchten hinzufügen, dass alle inneren Organe, in denen Embolien und consecutive Infarcte häufig sind, was bekanntlich auf bestimmte Gefässanordnung zurückzuführen ist, auch zur metastatischen Geschwulstbildung neigen. Damit haben wir zugleich ausgedrückt, dass die secundären Knoten in diesen Organen auf embolische Vorgänge zurückzuführen sind; je näher der primäre Tumor einem dieser Organe liegt, um so wahrscheinlicher wird die erste Metastasenbildung in demselben auftreten. Für die Nieren, welche nächst Lunge und Leber am häufigsten befallen werden,

1) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 22.

2) Vorlesungen über allg. Pathologie I, p. 144.

3) Virchow's Archiv, Bd. 80, p. 281.

4) Eulenburg's Realencyclopädie der Heilkunde, Artikel „Neubildung“.

hat man noch zu bedenken, dass alle dem Blute beigefügten heterogenen Bestandteile, z. B. Medicamente, bekanntlich die Nieren besonders zu schädigen pflegen, wahrscheinlich weil sie hier durch den Filtrationsprocess länger aufgehalten werden.

Virchow¹⁾ hat den Satz ausgesprochen, dass diejenigen Organe, welche eine ausgesprochene Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung bekunden, eine weit geringere zu metastatischer zeigen. Wesshalb Lunge, Leber, Nieren, seröse Häute, die nach Virchow an häufigsten der Sitz von Metastasen sind, in erster Linie befallen werden, haben wir oben ausgeführt. Die äussere Haut, das Gesicht, die Sexualdrüsen führt Virchow als Beispiele für vorwiegend primäre Geschwulstlocalisation an, wo Metastasen selten sind. Vergleichen wir damit die Beobachtung, dass in den vorher aufgezählten inneren Organen vorwiegend Secundärgeschwülste zur Entwicklung gelangen, so muss es sofort auffallen, dass die mechanischen Insulten in höherem Maasse ausgesetzten Stellen des Körpers, vor allem die äussere Haut, eine ausgesprochene Disposition zu primärer Geschwulstbildung abgeben, die den inneren Organen dank ihrer geschützten Lage abgeht, dass dagegen letztere vermöge ihrer Gefässanordnung, wie wir oben sahen, zur Retention verschleppter Elemente besonders geeignet sind. Die grosse Disposition besonders exponirter Körperregionen, vor allem der Ränder der Orificien, ist allbekannt, und gerade diejenigen Organe, welche in der Nachbarschaft von Orificien gelegen sind, nämlich Nieren und Lungen, tendiren von den angeführten inneren Organen noch am ehesten zu primärer Geschwulstbildung. In der Mitte zwischen primärem und secundärem Befallensein stehen nach Virchow Gehirn, Knochen, Muskeln und Lymphdrüsen; auch hier

1) Die krankhaften Geschwülste, Bd. I. p. 51 ff.

liesse sich ein entsprechendes Verhältniss constatiren: wir haben es hier mit Organen zu thun, die zwar durch Integumente geschützt liegen und auch nicht durch Ausführungsgänge mit der Körperoberfläche in Verbindung stehen, wohl aber subcutanen Insulten vielfach ausgesetzt sind.

Ausser dem bisher erörterten, auf rein mechanische Weise, nämlich auf embolische Vorgänge zurückzuführenden Modus der Metastasenbildung ist nun aber die Frage zu erörtern, ob auch sonstige präexistirende Anomalien im Stoffwechsel eines Körperteils das Haften secundärer Geschwulstelemente zu begünstigen vermag, ein Verhalten, wie es auch die echten Infectionskrankheiten bei der Verbreitung ihres Contagiums von einem primären Herde aus zeigen.

Mit diesem letzteren Einfluss der Localität auf das Auftreten von Secundärgeschwülsten haben wir uns in Folgendem speciell beschäftigt, wir haben mit anderen Worten versucht die Frage zu beantworten, ob für primär alterirte Stellen des Körpers verschlepptes Geschwulstmaterial eine gewisse Vorliebe zur Ansiedlung und Weiterentwicklung zeige. Wir sind über diesen Punkt zu einem bejahenden Ergebniss gelangt, zu welchem uns die Beobachtung eines hierher gehörigen Falles in der hiesigen chirurgischen Klinik führte. Demnach unterscheiden wir eine Metastase durch einfache Embolie, von welcher noch weiter unten die Rede sein wird, und eine Metastase am *locus minoris resistentiae*. Nachfolgend geben wir die Geschichte unseres Falles:

Reinhold Hofmann, 22 J. alt, Oeconom aus Lotschen bei Roda, überstand in seiner Jugend Masern und Scharlach und vor 2 Jahren eine Pneumonie. Im Sommer 1888 fing sein rechtes Knie an zu schmerzen, besonders beim Gehen, und im October desselben Jahres musste Patient wegen zu starker Schmerzen das Bett aufsuchen. Im September 1888

wurde zuerst eine leichte Anschwellung am Condylus intern. tibiae bemerkt, über welcher die Haut leicht verschieblich war. Ganz allmählich nahm die Geschwulst an Grösse zu, und Weihnachten erstreckte sie sich bis unterhalb des Knies. Das Bein, bei welchem bis dahin Streckung möglich war, konnte der heftigen, reissenden Schmerzen wegen nur in Flexion gehalten werden.

Stat. praes. Gesund aussehender, mittelkräftiger Mann. Rechtes Knie rechtwinklig gebeugt, weder active noch passive Streckung möglich; beim Versuch der letzteren starke Schmerzen im Knie. Ziemlich starkes Oedem des rechten Unterschenkels. Die Haut unterhalb des Kniegelenks, besonders an der Innenseite, stark glänzend, prall gespannt durch einen darunter liegenden Tumor von ziemlich fester Consistenz, der sich vollkommen auf den Kopf der Tibia beschränkt. Fibulaköpfchen deutlich, ohne Abnormität abzutasten, ebenso der Gelenkspalt. Keine Pulsation. — Es wird die Diagnose auf ein periostales Sarcom der Tibia gestellt; die vorgenommene Incision der Geschwulst bestätigt diese Diagnose. Daraufhin wird am 29. Januar die amputatio femoris unterhalb der Mitte unter Bildung eines vorderen Hautlappens ausgeführt; es folgt Naht, Drainage und Verband. Die Untersuchung des Tumors ergibt ein vom inneren und hinteren Periost der Tibia-Epiphyse ausgehendes Sarcom, welches zwischen den Condylen hindurch ins Kniegelenk gewachsen war. Mikroskopisch erweist sich die Geschwulst als Rundzellensarcom. Die Heilung der Wunde erfolgte nach Vereiterung der Stichkanäle per secundam; am 13. April wurde Patient mit einer Prothese als geheilt entlassen.

Am 6. November 1890 stellte sich Patient, der sich in der Zwischenzeit, also volle anderthalb Jahr, stets wohl gefühlt, wieder ein. Er bemerkte zuerst vor 8 Wochen in der rechten Glutaealgegend, genau an der Stelle, wo er

anhaltend zu sitzen pflegt, einen kleinen Knoten, der sich langsam vergrösserte, seit 14 Tagen aber mit solcher Schnelligkeit wächst, dass er sich mit jedem Tage zusehends vergrössert. Spontan empfindet Patient keinen Schmerz, dagegen schmerzt jeder Druck, sodass das Sitzen, sowie das Tragen der Prothese unmöglich wird.

Stat. praes. Guter Amputationsstumpf des rechten Oberschenkels. Etwas oberhalb der rechten Glutaealfalte, lateral vom Tuber ischii gelegen, ein über hühnereigrosser, fester Tumor. Haut darüber verschieblich. Der Tumor liegt offenbar im Musc. gluteus max., ist kaum verschieblich, auf Druck schmerzhaft.

Am 8. November wird operativ vorgegangen. Ein Längsschnitt ergibt, dass der Tumor, der auf dem Durchschnitt deutlich sarcomatöse Structur zeigt, im Musculus gluteus sitzt; er wird im gesunden Muskel exstirpirt. An der Spina ossis ischii, wo er mit dem Knochen bezw. dem Periost in festerer Verbindung steht, wird er dicht am Knochen abpräparirt. Am 20. November macht Patient auf eine taubeneigrosse, in oder unter dem linken Glutaeus maximus sitzende, wenig verschiebliche, mässig feste, auf Druck schmerzhaft Geschwulst aufmerksam, welche zu der ersten exstirpirten Glutaealgeschwulst vollkommen symmetrisch gelegen ist. Am 23. November ist die Wunde geheilt, Patient wird keinem weiteren Eingriff unterzogen, sondern entlassen.

Am 3. Dezember desselben Jahres wird Patient nochmals aufgenommen. Er sieht elender aus. Puls 132. Der Tumor im linken Glutaeus max. ist erheblich gewachsen, faustgross und macht dem Patienten andauernd heftige Schmerzen (durch Druck auf den Nerv. ischiadicus), besonders beim Versuch zu sitzen. Der mittlere Teil des linken Musc. gluteus max. prominirt beträchtlich. Diese Partie erscheint in den tieferen Schichten eingenommen von einem

über gänseeigrossen, mässig festen, auf stärkeren Druck sehr schmerzhaften Tumor, der keine deutliche Abgrenzung zeigt und wenig verschieblich ist. Drüsenschwellungen sind nirgends vorhanden. Operationsnarbe über dem rechten M. gluteus, sowie Amputationsstumpf normal. Lungen nicht nachweisbar erkrankt.

Am 4. Dezember wurde zur Operation des neuen Tumors geschritten. Ein grosser Schrägschnitt erfolgte annähernd parallel den Fasern des M. gluteus max. und ein zweiter senkrecht dazu, der ca. 3 Finger breit lateral vom Femur endet. Der Tumor präsentirt sich auf dem Durchschnitt unzweifelhaft als Sarcom. Da der Tumor ohne deutliche Grenze ist, so wird fast der ganze M. gluteus max. bis nahe an seine Insertionen entfernt, wobei die Blutung ziemlich beträchtlich war. Der Verlauf war ein tadelloser, und Patient konnte mit vollkommen geheilter Wunde am 24. Dezember entlassen werden. — Die mikroskopische Untersuchung der exstirpirten Glutaealtumoren ergab sowohl untereinander wie mit der primären Tibia-geschwulst im Bau vollkommen übereinstimmende Rundzellensarcome.

Die Geschichte unseres Falles zeigt, dass der Patient ohne jegliches örtliches Recidiv geblieben war; wohl aber hatte sich der weitere Krankheitsprocess genau an der Stelle localisirt, wo durch den anhaltenden Reiz und Druck des Sitzens ein Ort geringeren Widerstandes geschaffen wurde; auf diese Weise entstanden erst in dem einen M. gluteus max. und, als dann Patient hauptsächlich auf dem anderen zu sitzen gezwungen war, auch in diesem schnell wachsende, über faustgrosse Tumoren, die in ihrem Bau genau mit der primären Geschwulst übereinstimmten. Dass auch die zweite Geschwulst an einem durch den Reiz des Sitzens hervorgerufenen locus minoris resistentiae aufgetreten war, geht auch aus der genau symmetrischen Localisation beider

Glutaealtumoren hervor: beide entsprachen den durch die Tubera ischii während des Sitzens bewirkten Druckstellen.

Einen analogen Fall theilt Volkmann¹⁾ mit, den wir hier mit Uebergang einiger unwesentlicher Passus nachfolgend wiedergeben:

„Frau B., 38 J. alt, bekam vor länger als 3 Jahren infolge eines nicht sehr heftigen Stosses gegen die linke Mamma eine Anschwellung der letzteren, welche sich rasch zu ansehnlichem Umfange entwickelte und so elastisch und fluctuirend war, dass sich der behandelnde Arzt zu einem Einschnitte bestimmen liess, aus dem sich jedoch nur Blut entleerte, und rasch eine fungöse Excrescenz hervorwuchs. Die Achseldrüsen waren nicht angeschwollen, das Allgemeinbefinden im Ganzen gut, die damals noch nicht verheiratete, übrigens regelmässig menstruirte Person aber zart und schwach. Am 28. Mai 1855 wurde Herr Geheimer Rat Blasius behufs der amputatio mammae hinzugezogen, welche auch alsbald vorgenommen wurde. Herr Geh. Rat Blasius selbst hielt die Geschwulst für einen Fungus medullaris, hingegen wurde dieselbe von Max Schultze und mir später bei feinerer Untersuchung als Cystosarcom erkannt. Die Wunde heilte anfangs in gewöhnlicher Weise, nachher sehr langsam, und es verging fast ein Jahr, ehe sie sich ganz schloss. Später brach die Narbe noch mehrmals auf, schloss sich aber wieder. Im Januar 1857, wo die inzwischen Verheiratete schwanger war, bekam sie beim Herunterfallen von einer Treppe einen Stoss gegen den vorderen Teil des rechten Scheitelbeins. Es entstand zunächst eine Beule, dann aber entwickelte sich an derselben Stelle eine anfangs kleine und harte Geschwulst. Diese war am 9. Juni, als sich die Frau zuerst mit ihrem neuen

1) Bemerkungen über einige vom Krebs zu trennende Geschwülste.
Halle 1858.

Uebel zur Untersuchung vorstellte, von der Grösse eines Hühnereies, bot an einer Stelle Knochenhärte, im Uebrigen aber durchaus das Gefühl von Fluctuation dar und war ohne Pulsation. Sie war von Anfang an schmerzlos gewesen; Druck brachte keine Empfindungen hervor. Die bedeckende Haut unverändert, nirgends Drüsenanschwellungen. Gesundheitszustand wie vor 2 Jahren. Anfang Juli hatte die Geschwulst bereits die Grösse einer kleinen Faust erreicht und war jetzt überall gleichmässig weich. Von jetzt ab nahm sie rasch zu. Da dieselbe von anderen Aerzten für einen Abscess gehalten wurde (genau wie die Mammageschwulst), so machte Blasius Ende Juli eine probatorische Punction, welche keine Flüssigkeit entleerte und im Innern der Geschwulst eine weiche Masse wahrnehmen liess. Die Punctionswunde verheilte ohne weiteres. Die Geschwulst dehnte sich nach allen Richtungen, besonders aber nach oben und hinten aus und hatte bis October so enorm zugenommen, dass sie mehr als zweimal den Umfang des Kopfes der Frau hatte. Sie hatte sich heruntergesackt, das Ohr ganz herab in eine quere Lage gedrängt, die ödematösen Augenlider zusammengedrückt und durch ihr Gewicht den Kopf ganz auf die leidende Seite herabgezogen, sodass dadurch Respirations- und Schlingbeschwerden entstanden. Anfangs lag sie auf der Supraclaviculargegend auf, später hing sie, wenn die Kranke sass, von dem ganz seitwärts gezogenen Kopfe bis zu dem flectirten Vorderarm herab. Die Geschwulst bestand jetzt aus drei vorn, hinten und unten liegenden Abtheilungen und war so weich, wie eine mit Flüssigkeit unvollständig gefüllte Blase. Die Venen auf der Geschwulst und in der Nachbarschaft hatten sich immer mehr ausgedehnt. Von Schmerz, Drüsenanschwellung, Gehirnerscheinungen nichts vorhanden. Etwa 4 Wochen vor dem Tode bildete sich auf der oberen Hälfte der Geschwulst eine mit blutigem Serum gefüllte Blase, welche

aufbrach und eine dünne, gelbliche Flüssigkeit aussickern liess, deren Menge sehr beträchtlich war. Durch die in-
zwischen von selbst grösser gewordene Oeffnung gelangte
der Finger in spaltenförmige Zwischenräume fester Massen.
Der Ausfluss wurde allmählich jauchig und übelriechend,
und die Geschwulst schwand bis auf eine faustgrosse Masse,
die in einem schlaffen Hautsack lag. Am 23. November
1857 erfolgte der Tod.

Nur die Geschwulst mit den betreffenden Theilen der
Schädelknochen und der Dura mater durften zur Unter-
suchung entfernt werden. Das Gehirn war unter der Ge-
schwulst stark comprimirt, bot aber im Uebrigen nichts Be-
merkenswerthes dar. Der übrige Körper wurde nicht geöffnet,
doch war kein Verdacht auf Erkrankung entfernter Organe
vorhanden, und die benachbarten Lymphdrüsen waren nicht
angeschwollen. Bei der genaueren Untersuchung zeigte sich
sogleich, dass der primäre Ausgangspunkt der Geschwulst
kaum zu bestimmen sein wird: der Schädel ist in weiter
Ausdehnung perforirt, und es findet sich eine unregelmässige,
buchtige Höhle, in die man mit der ganzen Hand eindringen
kann und die von den weichen Schädeldecken, den Knochen
und der Dura mater begrenzt wird. Von den Wandungen
dieser Höhle entspringen überall zerrissene, lappige Ge-
schwulstmassen von Nuss- und Hühnereigrösse, welche meist
wie gestielt in die Höhle hineinhängen. Sie bestehen aus
einem rötlich-gelben, etwas durchscheinenden, glänzenden
Gewebe und haben eine so ausgeprägt faserige Structur,
dass man sie in bleistiftdicke und dünnere, mehrere Zoll
lange Längsstriemen zerreißen kann. Unter dem Mikroskop
besteht dieses Gewebe aus stets in der Längsrichtung und
meist bündelweis angeordneten Zellen von zwar ziemlich
verschiedener, indessen vorwiegend spindelförmiger Gestalt
mit verhältnissmässig kleinen, blassen Kernen und sparsamer
Intercellularsubstanz. Der genauere Zusammenhang der Ge-

schwulst mit den Umhüllungen des Gehirns ist folgender: Das rechte Seitenwandbein, welches von der Neubildung durchbrochen wurde und dem sie aussen auflag, zeigt sich fast auf der ganzen Fläche rauh und grubig, indem die Lamina externa bis zum starken Durchscheinen atrophirt ist. Von der Diploë finden sich kaum noch Spuren, vielmehr ist der Knochen überall gleichmässig sclerosirt resp. durch excentrische Atrophie verdünnt. In der Mitte des Scheitelbeins findet sich eine zackige Perforationslücke. In der nächsten Umgebung derselben hängen die faserigen Geschwulstmassen ungemein fest mit dem Knochen zusammen, namentlich an dem von innen nach aussen zugeschärften Rande. — Die Hirnhaut selbst ist ganz unverändert, auch in den Particen, wo ihr äusserlich die Geschwulst aufsitzt. Das Gewächs ging von den alleräussersten Lagen der Dura aus, die tieferen Schichten waren ganz unverändert. In dem sehr festen fibrillären Bindegewebe der harten Hirnhaut traten zuerst kleine, kernartige Gebilde auf, die sich nach aussen rasch vermehrten, indem sie sich meist sehr stark in die Länge zogen und oft deutlich in zwei oder drei Teile teilten: hierdurch entstanden bald Schichten, die den Anblick einer Faserkerngeschwulst mit stark entwickelter, streifiger Zwischensubstanz darboten; diese gingen dann in das Gewebe über, welches die Hauptmasse der Geschwulst bildete.

Die Geschwulst der Mamma documentirte sich als manifestes Cystosarcom, bei dem aber die cystoide Degeneration der Production soliden sarcomatösen Gewebes gegenüber in den Hintergrund tritt. Jedenfalls haben wir also hier einen Fall vor uns, wo eine sarcomatöse Diathese, eine allgemeine Neigung zu degenerirenden Bindegewebswucherungen nicht wohl geeignet werden kann.“

Auch in diesem Falle sehen wir, wie ein accidentelles

Trauma die directe Veranlassung zur Etablirung einer Metastase gab.

Einen anderen, hierher gehörigen Fall führt Vix¹⁾ an; derselbe lautet:

„Dem Theodor F., einem bis dahin stets gesunden und muskelkräftigen, übrigens von Jugend auf schwachsinnigen Manne von damals 50 Jahren wurde vor 7 Jahren eine mehrere Fäuste grosse Geschwulst exstirpirt. Ohne dass ich über die mikroskopische Untersuchung derselben etwas Näheres angeben kann, erfuhr ich nur so viel, dass sich daraus die dringende Vermutung ergibt, es möge die Geschwulst ein Sarcom oder doch zu einer ganz nahe verwandten Geschwulstform gehörig gewesen sein. Es sass dieselbe ziemlich oberflächlich in den Bauchdecken, nach links und unten vom Nabel, war derb, zeigte auf der Schnittfläche ganz dasselbe Gefüge, wie die weiter zu beschreibenden sarcomatösen Geschwülste, und bestand aus mehreren unter sich innig verwachsenen knolligen Auswüchsen. Die Verheilung der Operationswunde erfolgte ohne besondere Zufälle und lieferte eine ausgedehnte dünnhäutige und ebenmässige Narbe.“

Sieben Jahre hindurch war nun die Gesundheit eine ungestörte. Jedes Symptom der Gegenwart innerer Tumoren fehlte. Es verdient Erwähnung, dass R. bei seiner Beschäftigungsweise sehr häufig in den Fall kam, Lasten zu tragen, die er alsdann auf den Kopf aufzulegen pflegte. Er legte hierbei eine Jedermann auffallende Unempfindlichkeit an den Tag gegen den Druck, den harte Gegenstände auf die vollständig haarlose Scheitelgegend ausüben mussten. Längs der Sutura sagittalis zeigte sich als Folge oder vielleicht auch als Ursache jener Angewöhnung eine beträchtliche und gleichförmige Verdickung der Kopfschwarte. An

1) Langenbeck's Archiv, Bd. II, p. 102.

jener Stelle der letzteren, etwas seitlich über der Scheitelhöhe über dem linken Scheitelbeine trat nun nach der angegebenen Zeit die erste äusserlich sichtbare und nach einer Exstirpation zuerst örtlich recidivirende Sarcomgeschwulst auf. In ihrer Entstehung unbeachtet, konnte nur constatirt werden, dass sie in wenigen Wochen von der Grösse einer starken Erbse bis zu der eines Taubeneies heranwuchs. Sie hob dabei die prall gespannte Haut in Halbkugelform in die Höhe und war vollständig schmerzfrei. Ich exstirpirte den vorher in seiner eigentlichen Natur nicht erkennbaren Tumor aus dem Unterhautzellgewebe unter Bildung eines ellipsoiden Hautdefectes. Die Geschwulst, welche ohne eigentlichen Balg dennoch scharf von der Umgebung getrennt war, besass eine ziemliche Consistenz, etwa wie die von sehr festem Speck, hatte weissliche, schwach graurötliche Färbung auf der Schnittfläche und zeigte unter dem Mikroskop die bekannten kleinen, aneinandergereihten sarcomatösen Spindelzellen in reinster Form. Dieser mikroskopische Befund machte aufmerksam auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit der vor Jahren exstirpirten, wahrscheinlich ebenfalls sarcomatösen Geschwulst der Bauchdecken und veranlasste eine genaue Untersuchung des ganzen Körpers des Patienten. Nirgends zeigte sich äusserlich eine Anschwellung der Lymphdrüsen, welche auch zu keiner Zeit des weiteren Krankheitsverlaufs nachzuweisen war. Rechts unterhalb des Kinns fand sich unter der Haut des Halses ein etwa linsengrosses Knötchen und ein ähnliches, noch kleineres dicht über dem linken Mundwinkel. Beide schienen vor der Hand keine weitere Bedeutung zu haben, als sie plötzlich, bereits in den ersten Tagen nach der Exstirpation der auf dem Kopf befindlichen Geschwulst ein rascheres Wachstum zeigten, sodass das unter der Haut des Halses befindliche Knötchen in einem Monat beinahe Nussgrösse annahm. Die Operationswunde auf der Kopfschwarte,

welche auf dem Wege der Eiterung mittlerweile sich fast vollständig geschlossen hatte, liess um diesen Zeitpunkt in ihren Granulationen bereits die ersten Anlagen eines Recidivs erkennen. Es wurde nun die Geschwulst am Halse entfernt und gleichzeitig das noch kleine Recidiv der Kopfwunde ausgeschnitten. Abermals ging die Heilung gut von Statten, doch traten auch an der neuen Operationsstelle trotz ausgiebiger Entfernung der Umgebung locale Recidive auf, vorerst von geringerer Grösse und langsamerem Wachstum. Es wurde jetzt zur Entfernung der im Gesicht befindlichen Geschwulst geschritten, da diese der mittlerweile erreichten Taubeneigrösse wegen lästig wurde, und Entzündung der über ihr prall gespannten Haut zu befürchten stand. Auch hier tendirte die Wunde nach einem intercurrenten Erysipel des Gesichts zur Heilung, als der Patient, der im Laufe der letzten 3 Monate wohl mehr aus tiefer liegenden Störungen als wegen der in diese Zeit fallenden Operationen etwas herabgekommen war, ernstlicher erkrankte. Es trat allgemeine Indigestion, Schmerz über der Magengegend, öfteres Erbrechen und Widerwille gegen Speisen ein, während bis dahin der Appetit ausgezeichnet war. Zugleich bemerkte man rechts unter der Brustwarze eine umschriebene für die Percussion gedämpfte Stelle, ohne entsprechende Aenderung der Atemgeräusche. Zu diesen Prodromen gesellten sich nach einigen Tagen ausgesprochene Pleuropneumonie der hinteren Lungenpartieen und endlich die Symptome einer acuten Peritonitis, welche beiden Affectionen auf der Höhe ihrer Entzündungserscheinungen den Tod zur Folge hatten. Der Verlauf der tödtlichen Krankheit bot nichts Bemerkenswerthes. — Die Section ergab Sarcom in den Hautnarben an Kopf und Hals und in der alten Narbe der Bauchdecken, Sarcom des Herzens und Pericards, der Lungen, der Mesenterialdrüsen, multiple Sarcome der Darmwand.“

Auch in diesem Falle war also die erste Metastase auf ein veranlassendes Trauma und zwar in der Kopfhaut zurückzuführen. Man könnte zwar den Zusammenhang der Kopfhautgeschwulst mit dem früheren Bauchdeckentumor bezweifeln; indess ist einmal die genaue Uebereinstimmung der Schnittfläche beider zu berücksichtigen und ferner zu bedenken, dass Recidive auch noch nach jahrelangem Freibleiben sich einstellen können. Auch das Auftreten einer weiteren Metastase in der alten Narbe der Bauchdecken lässt sich als Localisation an einem locus min. resistantiae auffassen.

Bei Schüller¹⁾ finden wir einen Fall von primärem Cystosarcom des unteren Tibia-Endes, welches während der Gravidität bedeutend wuchs und durch die hohe Oberschenkelamputation entfernt wurde. Nach einiger Zeit, wieder während der Schwangerschaft, entwickelte sich in der linken Fossa iliaca, da wo der kindliche Schädel einen beständigen Druck ausgeübt hatte, ein faustgrosses Sarcom.

Ein Beispiel, wie auch die nach Virchow²⁾ sonst so selten von Secundärgeschwülsten befallenen Mammæ der Sitz von Metastasen werden können, wenn ihre physiologische Resistenz verringert ist, nämlich während der Gravidität, stellt der berühmt gewordene von Friedreich³⁾ beobachtete Fall dar, bei welchem zugleich eine Geschwulst an der Patella des Fötus gefunden wurde. Es handelte sich um ein primäres Lebercarcinom, welches in beiden Mammæ, der Schilddrüse und dem Peritoneum Metastasen gemacht hatte.

Wolff⁴⁾ teilt einen Fall von einer 32-jährigen Frau mit, welche häufige Entzündungen beider Mammæ durch-

1) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 9, p. 535.

2) Die krankhaften Geschwülste, Bd. I.

3) Virchow's Archiv, Bd. 36, p. 465.

4) Zur Entstehung der Geschwülste nach traumatischen Einwirkungen, Inaug.-Diss., Berlin 1874.

gemacht hatte, bevor ein Stoss gegen die rechte Brust den ersten Anlass zur Krebsbildung in derselben gegeben haben soll. Nachher erkrankte auch die linke, entzündet gewesene Brustdrüse discontinuirlich.

Einen Fall, welcher zeigt, wie die gesammte Körperconstitution einen locus min. resistentiae abgeben kann, indem dann eine sonst mehr local beschränkte, wenig zur Generalisation tendirende Geschwulst ausgedehntere Metastasen macht, führt Schüller¹⁾ an. Eine 29-jährige Person war mit einem Cancroid der Portio vaginalis behaftet. Patientin war auffallend anämisch und hochgradig lipomatös. Es fanden sich Metastasen im Uteruskörper, Blasenwand, retroperitonealen Lymphdrüsen, Magenwand, Jejunum und Leber.

Schliesslich weisen wir noch darauf hin, dass auch die Operationsnarbe exstirpirter Tumoren quasi einen Ort geringeren Widerstandes für eine Form von Secundärgeschwülsten, die Recidive nämlich, abgibt, indem die letzteren einmal fast immer genau in der Narbe auftreten, besonders aber gerade häufig viel schneller zu wachsen pflegen, als die träge Entwicklung der exstirpirten Primärgeschwulst erwarten liess.

Es ist mir nicht gelungen, noch weitere gut charakterisirte Fälle in der mir zugängigen Litteratur ausfindig zu machen. Immerhin ist anzunehmen, dass sie häufiger vorkommen, als nach dem dürftigen Material anzunehmen ist, da von Seiten der Kliniker dieser Erscheinung nur geringe Beachtung geschenkt wurde. Zugleich werden derartige Beobachtungen jedenfalls häufig zur Erklärung dienen in Fällen von Metastase an Orten, wo dem Virchow'schen Satze nach das Auftreten von secundären Tumoren etwas Ungewöhnliches ist.

Unsere Beobachtung ist aber nicht allein desswegen

1) Schüller, l. c.

von Interesse, weil damit ebenso wie für primäre auch für metastatische Geschwülste eine Neigung zur Etablierung an Orten geringerer Resistenz nachgewiesen wird, sondern auch weil sie in Beziehung steht zu einer gewichtigen Hypothese, welche seiner Zeit Cohnheim und Maass¹⁾ für den Vorgang der Geschwulstgeneralisation im Allgemeinen aufgestellt haben. Das Zustandekommen jeder Art von Metastasen maligner Tumoren, also auch der durch Embolie in inneren Organen entstandenen erklären Cohnheim und Maass nur für möglich durch den Wegfall der physiologischen Widerstände des betreffenden Organs. In seinen Ausführungen erklärt Cohnheim die beiden Möglichkeiten, welche die bisherige pathologisch-anatomische Forschung angenommen hatte, und von denen noch weiterhin die Rede sein wird, nämlich das Abstammen der metastatischen Neubildung von den Elementen des verschleppten und embolisirten Geschwulstkeimes und zweitens das Hervorgehen des Secundärknotens aus inficirten Zellen in der Nachbarschaft des Embolus, a priori auf Grund trügerischer Befunde für nicht entscheidbar und unerwiesen. Dafür, dass verschlepptes Geschwulstmaterial innerhalb eines Gefäßes wachsen und proliferiren könne, fehle der experimentelle Nachweis. Um diesen zu erbringen, brachten Cohnheim und Maass ein „auch nach Trennung vom Mutterboden productionsfähiges Material“, nämlich Periost, in die Jugularvene. Nach Ablauf von 10—12 Tagen zeigten sich hyaline Knorpelzellen, am 15. und 16. Tage wurden wirklich echte Knochenlamellen in den Lungenembolis nachgewiesen. Damit erkennt Cohnheim an, dass Periost innerhalb von Blutgefäßen durch selbständiges Wachstum zu Knorpel und Knochen werden könne. Gerade wie in einen gewöhnlichen Thrombus wüchsen von den Vasa vasorum neue Gefäße in

1) Virchow's Archiv, Bd. 70, p. 161.

den periostalen Embolus, und gerade wie bei allen periostalen Neubildungen seien es auch hier die Gefässe, von denen Ort und Ausdehnung der Ossification ausgehe. Wie wenig aber, fährt Cohnheim fort, der ganze geheimnissvolle Vorgang der Generalisation von Geschwülsten auf einen so einfachen mechanischen Modus zurückzuführen sei, lehre die weitere Geschichte seiner experimentellen Periostembolien von der Mitte der dritten Woche ab.

An den in späteren Stadien untersuchten Tieren zeigte sich nämlich, wie die Perioststücke zusehends schrumpften und resorbirt wurden, sodass schliesslich nur Spuren davon nachweisbar waren. In diesem Phänomen sieht Cohnheim die Fähigkeit des physiologischen Organismus, welche auch sonst, z. B. bei der Callusbildung von Fracturen, so vielfach zur Geltung komme, nämlich vermöge seiner lebendigen Kräfte und seines Stoffwechsels alles dasjenige zu beseitigen, was nicht für die Zwecke desselben nutzbar gemacht werden könne und sich an seinen Arbeiten und Leistungen nicht beteilige. Wenn das richtig sei, so argumentirt Cohnheim weiter, so ergebe sich mit unweigerlicher Consequenz, dass den Individuen, die an generalisirten Geschwülsten leiden, diese Fähigkeit fehle. Bei normalem physiologischen Organismus wäre zu erwarten gewesen, dass verschleppte und stecken gebliebene Keime wieder zerstört und resorbirt werden. Dass dies nicht geschehe, vielmehr ein sehr energisches und rasches Wachstum eintrete, das sei seinem Erachten nach das eigentliche Criterium der Metastasirung. Nicht die Geschwulst als solche sei „bösartig“, sondern sie sei es nur dadurch, dass sie sich in einem Individuum befinde, dessen Widerstandsfähigkeit unter das physiologische Maass herabgesetzt sei. Auch die gelegentliche Beobachtung der Generalisation gutartiger Geschwülste spreche dafür, dass in solchen Fällen die Constitution der betreffenden Individuen in Frage komme. Eine

Verschleppung von Zellen in die Lymph- und Blutgefäße sei völlig gleichgültig, solange die Stoffwechselenergie des Individuums die normale sei, denn dann würden die Zellen einfach zerstört. Sobald aber die „Zerstörungsfähigkeit“ des Organismus sich verringere, dann erwachse die Gefahr, dass die verschleppten Elemente an den betreffenden Stellen ansässig würden und proliferierten. Er führt ferner als Beispiel dafür das plötzliche Malignwerden eines Naevus, eines Mamma-Adenoms an; so lange der physiologische Widerstand des Nachbargewebes noch ein normaler sei, würde quasi die Geschwulst in Zaum gehalten und auf ihren Boden beschränkt; werde ersterer aber gebrochen, dann sei dem unbegrenzten Wachstum der Neubildung voller Spielraum gelassen. Auch einen von ihm kürzlich beobachteten Fall von primärem Mammacarcinom mit multiplen, nur auf die Knochen beschränkten Metastasen deutet Cohnheim dahin, dass in letzteren allein die verschleppten Geschwulstelemente, von denen man doch a priori annehmen müsse, dass sie überallhin gelangt seien, nicht auf ausreichenden Widerstand gestossen wären. Schliesslich erblickt er eine Stütze für seine Hypothese auch darin, dass alle Impfversuche mit Geschwulstmaterial an gesunden Tieren bisher negativ ausgefallen seien.

Die Cohnheim'sche Hypothese scheint uns auf Grund unserer oben mitgeteilten Fälle bis zu einem gewissen Punkte vollkommen plausibel; wir glauben indess, dass Cohnheim zu weit geht, wenn er die Bösartigkeit einer Geschwulst als solche vollkommen in Abrede stellt und den verschleppten Geschwulstelementen selbst gar keine Bedeutung dafür zugestehen will. Wenn Cohnheim bei seinen Beobachtungen der Vascularisation der verschleppten Perioststücke durch die Vasa vasorum vollkommen die Vorgänge der einfachen Embolie heranzieht, so hätte er auch bedenken sollen, dass bei jeder specifischen Embolie, z. B.

der eitrigen, der metastatische Affect genau die Vorgänge des primären Initialprocesses zeigt.

Nun leugnet Cohnheim allerdings nach seiner obigen Deduction jede Specifität von Geschwulstelementen selbst; es hat aber dieser Punkt seiner Hypothese auch aus anderen Gründen sehr viel des Unwahrscheinlichen.

Zunächst ist es doch auffällig, dass gerade nur bei gewissen überschüssigen Keimen (in welchen nach der Cohnheim'schen Theorie von der Entstehung der Geschwülste die Ursache derselben zu erblicken ist), also den sogenannten malignen Neubildungen, vorwiegend der physiologische Widerstand erlahmt, bei anderen aber nur ganz ausnahmsweise. Hier scheint mir Cohnheim mit seinen eignen Waffen geschlagen: er müsste doch folgerichtig daraus schliessen, dass den Elementen solcher Geschwülste eine gewisse specifische Energie innewohne, welcher die Ueberwindung des physiologischen Widerstandes erleichtert werde. Ferner ist nach Cohnheim gar nicht einzusehen, warum in den von ihm angeführten Fällen von Generalisation sonst gutartiger Geschwülste die metastatische Neubildung gerade eine typische blieb und bei einmal gebrochenem physiologischen Widerstande nicht auch eine Secundärgeschwulst von atypischem Character auftrat.

Ja wir können so weit gehen, zu behaupten, dass Cohnheim, hätte er bei seinen Versuchen vorher die Lungen der Tiere in den Zustand verringerter Resistenz gebracht, etwa durch Inhalation irgend welchen schädigenden Materials, was eigentlich eine Art von Controlversuch hätte bilden sollen, der Logik seiner so weitgehenden Theorie vom mangelnden physiologischen Widerstande zufolge allen Ernstes sich hätte darauf gefasst machen können, in den Lungen seiner Versuchstiere metastatische Sarcome anzutreffen; wir sehen wenigstens das Gegenteil nicht ein, wenn auf diese Weise das von Cohnheim zur Geschwulstbildung

verlangte embryonale Gewebe implantirt ist, und er spezifische Eigenschaften von Geschwulstelementen nicht anerkennen will.

Auch die scheinbare Begründung seiner Hypothese durch die Thatsache, dass alle Uebertragungsversuche mit Geschwulstmaterial auf gesunde Tiere bisher erfolglos gewesen seien, wird entkräftet durch die neueren in dieser Richtung gewonnenen Resultate¹⁾.

1876 gelang Novinsky in 2 Fällen die Uebertragung von Hund auf Hund.

Ebenso fand Wehr nach Implantation von Carcinomstücken bei einem Hunde, welcher bald cachectisch zu Grunde ging, die ganze Beckenhöhle von nuss- und apfelgrossen Knoten durchsetzt und auch die Milz carcinomatös erkrankt.

Gleiche Ergebnisse sah Hanau bei zwei Ratten, denen er einer anderen Ratte entnommene Krebspartikel in die Tunica vaginalis testis übergeimpft hatte; das eine Tier zeigte ausgedehnte Carcinose des Peritoneums, das andere Krebsknoten im Nebenhoden und Gubernaculum Hunteri. Bei einer dritten, von letzterer aus inficirten Ratte fand sich ausgebreitete Peritonealcarcinose und ein grosser Knoten im Mediastinum.

Schliesslich ist bei den so häufigen embolischen Geschwulstmetastasen in den Lungen nicht einzusehen, warum gerade diese Organe durchaus immer in ihrem physiologischen Widerstande geschwächt sein müssten, auch wenn sie vorher gar nicht nachweislich erkrankt waren.

Wenn demnach die Cohnheim'sche Hypothese in dieser Form und in diesem Umfange sich als unhaltbar erweist, so enthält sie doch, auf das richtige Maass beschränkt, eine Menge des Ansprechenden und Wahrscheinlichen, und es hat, wie unsere Fälle beweisen, der Ort geringeren

1) Riedel in König, Allgemeine Chirurgie, 1889, Bd. I, p. 788.

physiologischen Widerstandes, ähnlich wie bei den parasitären Infektionskrankheiten, so auch für das Zustandekommen von Geschwulstmetastasen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung. Dass für das primäre Auftreten von Geschwülsten die Verringerung des physiologischen Widerstandes durch Traumen der verschiedensten Art, Entzündungen, Narben u. s. w. von grosser Bedeutung, ist allbekannt. Aber eben auch für die Metastasenbildung glauben wir die Prädisposition solcher Stellen des Organismus wahrscheinlich gemacht zu haben.

Es hat also unsere Beobachtung und Behauptung mit der weittragenden Hypothese Cohnheim's nur das gemein, dass wir ein Haften der verschleppten Geschwulstpartikel an diesen prädisponirten Stellen für leichter halten; wir glauben indess keineswegs, dass diese Erscheinung irgend welchen Einfluss auf die Geschwulstbildung selbst habe. Wo auch immer Elemente maligner Geschwülste zurückgehalten und organisirt werden, da entwickeln sie sich stets zu metastatischen Knoten. Eine Rückbildung solcher verschleppter Geschwulstpartikel, analog den implantirten Perioststücken Cohnheim's und bedingt durch den physiologischen Widerstand im Sinne Cohnheim's, kommt unserer Ansicht nach nicht vor.

Allerdings existirt eine Beobachtung von Wehr¹⁾, welche dafür zu sprechen scheint, dass auch das Gegentheil vorkommt.

Wehr inficirte 26 Hunde in der Weise, dass er Stücke von Carcinom mittels derben Troikarts ins Unterhautzellgewebe brachte; es bildeten sich in 24 Fällen Knötchen, die aber wieder resorbirt wurden.

Es geht indess einmal aus diesen Versuchen nicht mit genügender Sicherheit hervor, ob die implantirten Partikel

1) Riedel in König, Allg. Chirurgie, 1889, Bd. I, p. 788.

als solche resorbiert wurden oder sich wirklich neue Knötchen bildeten, die sich dann zurückbildeten.

Wenn es einmal zur Entwicklung neuer, wirklich carcinomatöser Knoten, also schon echter, atypischer Bildungen kam, so ist es doch sehr auffällig, dass diese wieder resorbiert worden sein sollen. Oder sollte es sich hier vielleicht um eine Abschwächung der Infection handeln, ähnlich wie dies bei Infectionskrankheiten (Milzbrand, Variola) constatirt worden ist? Gesetzt aber auch, es habe wirklich eine Bildung neuer accessorischer Knoten stattgefunden, so ist dieser Vorgang immerhin doch noch anders zu beurteilen, als wenn bei primärem Carcinom, welches vielleicht eine Art consecutiver Dyscrasie im Körper nach sich ziehen mag, in demselben Organismus sich metastatische Knoten entwickeln, von denen man doch wohl kaum jemals eine spontane Rückbildung beobachtet hat.

Wir behaupten also, dass da, wo Geschwulstpartikel haften, sie auch sich weiter entwickeln, ähnlich den Vorgängen der specifischen Embolie.

Es fragt sich nun aber, unter welchen Verhältnissen solche Partikel haften, und da sehen wir, dass dies einmal auf einfach mechanische Weise geschieht, im Sinne der Embolie, und zweitens gern an Stellen geringeren Widerstandes im Organismus.

Wirft man die Frage auf, worin denn nun der physiologische Widerstand eines Organs oder Systems begründet sei, welcher Natur er sei, so wird die Antwort auch im einzelnen verschieden ausfallen.

Fragen wir, woher es komme, dass in dem oben mitgetheilten Falle von Epitheliom allgemeine Metastasirung im Körper auftrat bei geschwächter Allgemeinconstitution, während doch sonst diese Geschwülste in loco beschränkt zu bleiben pflegen, so ist uns die Annahme, dass sich Epitheliome auch sonst im Körper verbreiten, die abgelösten Partikel

aber wegen ausreichenden Widerstandes nicht haften sollten, sehr unwahrscheinlich. Wir glauben vielmehr, dass bei der geschwächten Constitution des betreffenden Individuums auch eine geringere Resistenz der Lymphdrüsen vorlag, dass also, anatomisch ausgedrückt, diese Gebilde, welche ja zunächst eine Barrière gegen weitere Infection bilden, nicht ausreichend sufficient waren und folglich eine schnelle und ausgedehnte Weiterverbreitung im Organismus zuließen. Ganz ähnliche Beobachtungen sind ja auch für das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Staubinhalation und Metastase gemacht worden, wo nach Arnold¹⁾ dieselben, wenn sufficient, ein vollkommen sicheres Filtrum abgeben. Da die Lymphdrüsen in ihren Kapseln bekanntlich viel glatte Muskelfasern enthalten, so ist ja eine Schlaffheit dieser letzteren, wodurch die Insufficienz des ganzen Organs bedingt ist, bei allgemein geschwächter Constitution vollkommen verständlich.

Was im übrigen die elementaren Veränderungen bei der verringerten Resistenz am Orte der Metastase belangt, so werden diese zunächst ganz analog denen bei primärer Geschwulstbildung unter gleichen Verhältnissen sehr mannigfacher Art sein. Im wesentlichen werden es Circulationsstörungen, Blutextravasate etc. sein, welche die versprengten Zellen leichter haften lassen, und wo sie sich dann weiterentwickeln.

Die Cohnheim'sche Hypothese lässt sich, wie wir sahen, in dieser generellen Form nicht aufrecht erhalten.

Ebensowenig wie dies aber für die Metastasen der Fall ist, lässt sich auch aus dem physiologischen Widerstande allein, bezw. aus dem Ringen embryonaler Keime mit dem physiologischen Widerstande die primäre Geschwulstentwicklung erklären.

1) Staubinhalation und Staubmetastasen, Leipzig 1885.

Wenn Cohnheim daher das plötzliche Malignwerden bisher gutartiger Primärgeschwülste, z. B. der Naevi, auf das Erlahmen des physiologischen Widerstandes der Umgebung zurückführt, so lässt es sich allerdings nicht leugnen, dass gewisse bisher typische Geschwülste im Alter oder nach Reizungen plötzlich anfangen atypisch zu wachsen, aber immer geschieht das doch auch nicht.

Andererseits sehen wir auch auf Traumen hin gutartige Neubildungen oder überhaupt keine Geschwülste auftreten, wo also trotz eines verringerten physiologischen Widerstandes der Mutterboden nicht überschritten resp. überhaupt nicht beeinflusst wird.

Wenn wir daher bisher gutartige Geschwülste, wie Naevi, Warzen, Exostosen, Adenome etc., plötzlich in ihrem Wachstum zunehmen, atypisch werden und den Charakter maligner Geschwülste annehmen sehen, so bedarf dies einer anderen Erklärung; es liegt unseres Erachtens in diesem Vorgange durchaus ein Analogon für die Beobachtung, dass auf dem Boden von chronischen Entzündungen, Narben und anderen Residuen so vielfach maligne Geschwülste beobachtet werden. Unserer Ansicht nach geben auch diese Gebilde selbst einen Ort geringerer Resistenz für den Organismus und ein günstigeres Terrain für das Sich-niederlassen einer Geschwulst ab.

Gerade die Beziehungen vieler dieser sogenannten gutartigen Geschwülste zu chronisch entzündlichen Zuständen sind bekanntlich vielfach sehr prägnante. Denken wir z. B. an die Reit- und Exercierrknochen, welche Virchow ganz folgerecht zu den Geschwülsten zählt, ferner an die Papillome der Schleimhäute, und vergleichen wir einmal damit die gleichmässige, diffuse Hypertrophie des Bindegewebes als Folge eines chronischen Katarrhs. In beiden finden wir durchaus Analoga.

Bei letzteren war der Reiz ein diffuser, weit ver-

breiteter; dem antwortete das Gewebe mit einer flächenhaften Neubildung; bei den ersteren Vorgängen war der Reiz auf eine Stelle bzw. ein Gewebssystem oder eine Stelle, wo dasselbe prävalirte, beschränkt, hier kam es demgemäss zu circumscripiter, dem Bereich des Reizes und des in erster Linie getroffenen Gewebes entsprechender Neubildung, und zwar beide Male auf dem Boden der Entzündung resp. des gesteigerten Stoffwechsels in loco affluxus.

Für primäre, bisher gutartige Tumoren ist diese „maligne Degeneration“ eine sehr häufig beobachtete, allbekannte Erscheinung; dass aber auch für die Etablierung von Metastasen ein locus min. resistantiae dieser Art von Bedeutung ist, auch dafür haben wir in der Litteratur Belege finden können. Zugleich bemerken wir, dass gerade diese maligne Degeneration gutartiger Tumoren bei primärem Sarcom oder Carcinom, also eine Metastase gerade an dieser Stelle uns durchaus zum Belege dient, dass diese benignen Geschwülste vielfach als Sitz geringerer Widerstandsfähigkeit aufzufassen sind.

Virchow¹⁾ berichtet einen Fall von einem 53-jährigen Cretin, welcher einen umfangreichen Kropf hatte, der neben einigen alten Kalkknoten von gewöhnlicher Beschaffenheit eine faustgrosse, kugelige, mit äusserst weiten Venen überzogene Geschwulst enthielt, die innen ein derberes, mehr balkiges Gewebe, aussen eine weiche, markige Masse aus grosskernigen Zellen darstellte. Dem Manne war 8 Jahre früher der Hoden wegen einer Geschwulst exstirpirt, und es fanden sich ausser den Massen in der Schilddrüse ähnliche Geschwülste im Brustbein und in den Lungen. Es konnte also nicht zweifelhaft sein, sagt Virchow, dass es sich hier um metastatische Bildungen handelte.

Ein anderer auch von Virchow mitgeteilter Fall ist

1) Die krankhaften Geschwülste, Bd. III, 1, p. 50.

der einer 65-jährigen Frau, bei der eine grosse, seiner Meinung nach die primäre und von ihm als Sarcom betrachtete Geschwulst hinter dem Pharynx lag, in dessen hintere Wand sie eingriff; zwei beträchtliche Knoten hatten sich in der vergrösserten und übrigens gallertig infiltrirten Schilddrüse entwickelt; andere Metastasen fanden sich im Pancreas und in den Nieren.

Auch einen Fall von einer 40-jährigen Frau führt Virchow an, die von Kind auf eine Anschwellung der Schilddrüse gehabt hatte, welche nach einem Brustkrebs carcinomatös wurde.

Virchow¹⁾ bemerkt ferner, dass er im Uterus myomatöse Polypen von beträchtlicher Grösse gesehen habe, welche zum Teil krebzig infiltrirt waren, wenn gleichzeitig Krebs im Körper bestand.

Endlich teilt Virchow²⁾ einen interessanten Fall sarcomatöser Degeneration von einfachem Angiom mit bei gleichzeitig bestehendem Sarcom:

Ein 14-jähriger Schüler trug seit seiner Kindheit ein Angiom, das sich von der äusseren Gegend der Mitte des Oberarms nach ab- und vorwärts erstreckte und sich in eine drei Zoll lange, in der Ellenbogenbeuge vorspringende, schlaaffe, hyperplastische Hautfalte verlor. Auch am Vorderarm sassen zerstreut drei über einen Quadratzoll grosse cavernöse Wucherungen, über denen die Haut sehr empfindlich war. Ausserdem hatte der junge Mensch gleichfalls seit vielen Jahren eine unschmerzhaftige Geschwulst, die zuletzt strausseneigross geworden war in der Mitte des Oberarms, sowie eine sehr schmerzhaftige eigrosse Geschwulst in der Achselhöhle gegen den Rand des latissimus dorsi. Beide wurden exstirpirt. Die letztere erwies sich als

1) Ibid. p. 123.

2) Ibid. p. 383 ff.

Neurom des N. radialis, die erstere als eine grosse Gallertgeschwulst, die ein Myxom oder Myxosarcom war. Nach zehn Monaten fand sich in der Gegend der grösseren Geschwulst ein Recidiv; es wurde wieder operirt; nach 3 Jahren das zweite Recidiv. Inzwischen hatte sich die cavernöse Masse sehr vergrössert: sie war über die Schulter gegen den Hals und über den Vorderarm bis zum Handgelenk fortgeschritten. Gleichzeitig waren an unzähligen Stellen des Bauches, des Rückens und der Brust kleinere schwellende Flecke von bläulicher Farbe erschienen. Die cavernöse Geschwulst wuchs mittlerweile wieder weiter gegen den Hals hin. Weiteres ist nicht bekannt.

Diesen Fall glauben wir in der Art deuten zu müssen, dass die vorher gutartige Gefässanomalie, als eine weniger resistente Stelle, von der malignen inficirt wurde und nun als Angiosarcom ihrerseits Metastasen im Körper machte.

Wir glauben nicht, dass alle diese gutartigen Geschwülste, auch die primären, jemals aus sich selbst atypisch werden können, sondern dass noch ein unbekanntes Agens hinzukommen muss, das hier inficirend wirkt. Dafür spricht auch, dass es so gut wie keine Uebergänge zwischen typischen und atypischen Neubildungen giebt, dass also die Atypie nie im Gewebe Halt macht.

Aber auch rein anatomisch wollen wir versuchen zu begründen, dass diese Gebilde denselben ätiologischen Wert für die Geschwulstbildung haben wie Narben, Entzündungen, traumatische Effecte, autochthones Pigment etc.

Fragen wir einmal, was allen diesen Dingen Gemeinsames zu Grunde liegt. Die Antwort ist die, dass alle diese Gebilde als nicht ebenbürtig mit vollwertig functionirendem physiologischen Gewebe anzusehen sind, da sie alle als zur Rückbildung tendirend oder in einem Stadium der letzteren befudlich und daher als physiologische bezw. pathologische Rückbildungen aufgefasst werden können.

Betrachten wir die angeführten Gebilde einmal näher. Zunächst ist bekannt, dass gerade diejenigen Stellen des Körpers, wo embryonale Gewebsreste persistiren, besonders zur Geschwulstbildung neigen. Prädispositionsstellen sind z. B. die Knochen an der Stelle des früheren Epiphysenknorpels, die Parotis an der Stelle der Kiemenbögen, der Hoden aus den Resten des Wolff'schen Körpers, die Gegend um den Nabel herum, die vielfach der Sitz von Sarcomen ist, die häufig beobachtete maligne Degeneration der Thyreoidea und Thymus, das autochthone Pigment der Chorioidea und der Naevi, alle diese Dinge erfreuen sich beim Erwachsenen nicht des gleichwertigen Stoffwechsels, wie normales physiologisches Gewebe; sie verfallen im fertigen Organismus zum grossen Teil der Schrumpfung. Hier gilt so recht der Ausspruch Cohnheim's bei Gelegenheit seiner oben beschriebenen Versuche, es bestätige sich hier die Fähigkeit des physiologischen Organismus, vermöge seines Stoffwechsels alles dasjenige zu eliminiren, was nicht für seine Zwecke nutzbar ist und sich an seinen Leistungen nicht beteiligt. Dasselbe kann gesagt werden von den sogenannten gutartigen Geschwülsten, für deren Aetiologie die neueste Geschwulststatistik von Rapok¹⁾ ergeben hat, dass die Häufigkeitsscala ihrer Aetiologie die folgende ist:

Angeboren, Trauma, Tuberculose, Warzen, Menstruation.

Am häufigsten also sind diese Tumoren angeboren, sie sind als Bildungsanomalien, wenn man will, auch als überschüssige Keime im Cohnheim'schen Sinne aufzufassen, die aber dann im fertigen Organismus, wie wir glauben, nur zur Rückbildung tendiren, und so selbst einen Sitz geringerer Resistenz dem normalen physiologischen Gewebe gegenüber abgeben. Sehen wir doch auch, wie diese Ge-

1) Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 30, p. 465.

schwülste so sehr zu regressiven Metamorphosen neigen, zur Erweichung, Fettmetamorphose, Vereit rung, Verhornung, Ossification etc., alles Vorgänge, die in grellem Contrast stehen zu der etwaigen Fähigkeit eines solchen Gewebes, plötzlich atypisch zu werden und den Mutterboden progressiv zu zerstören.

Ganz ähnlich erklärt sich das Auftreten atypischer Geschwülste an pigmentirten Stellen, z. B. auf dem Boden von Naevus, wenn man bedenkt, dass das Pigment selbst als ein Product der regressiven Metamorphose aufzufassen ist.

Wenn wir ferner nach Traumen, ganz besonders der Knochen, so häufig Sarcom auftreten sehen, so sind es wieder Rückbildungsvorgänge, anknüpfend an subperiostale oder subcorticale Blutextravasate oder selbst später nachweisbare, latent gebliebene Fracturen mit Callusbildung, bei der, wie auch Cohnheim richtig bemerkt (s. oben), die lebendigen Kräfte des Organismus zur Geltung kommen welche hier eliminirend wirken.

Thiersch¹⁾ hat für das Epithelialcarcinom im höheren Alter bekanntlich die Hypothese aufgestellt, dass in dem Wettstreit des Epithels mit seinem bindegewebigen Substrat in den späteren Lebensjahren die Widerstandskraft des letzteren erlahme und das Epithel das Uebergewicht erlange.

Auch diese Anschauung, welche vielfach Cohnheim'sche Denkweise zeigt, ist nicht frei von Einwänden.

Warum dieser supponirte Widerstand des Substrats vorwiegend vor dem Epithel der Gesichtshaut, der Haut an den Orificien und den exponirtesten Körperstellen, wo Epithelialcarcinome weitaus am häufigsten, weichen soll, während das subepitheliale Bindegewebe an anderen minder ausgesetzten Stellen selbst im höheren Alter so gut wie

1) Der Epithelkrebs, namentlich der äusseren Haut, 1865.

kein Nachgeben gegen das andrängende Epithel zeigt, ist nicht recht einzusehen.

Will man hierauf aber entgegenen, dass gerade, weil an diesen Stellen der physiologische Widerstand infolge der vielen traumatischen Insulte ein geringerer sei, hier eine Atypie des Epithels leichter erfolgen könne, so müssten nach Traumen des Gesichts, mindestens im höheren Alter, immer Epitheliome auftreten, was durchaus nicht der Fall zu sein braucht. Ferner und vor allem sehen wir, dass es bei weitem mehr Rückbildungsvorgänge im Epithel selbst sind, welche dem höheren Alter eigentümlich, und dass eher zu behaupten wäre, dass das Bindegewebe speciell in parenchymatösen Organen auf Kosten untergehenden Epithels in der Zunahme begriffen sei.

Speciell für die Mamma fällt doch die Prädispositionszeit krebsiger Erkrankung in diejenige Lebensperiode, wo letztere zur Rückbildung tendirt, wo das Epithel mehr und mehr untergeht, und das Bindegewebe successive zunimmt. Auf letzteren Zustand hat Wernher¹⁾ besonders aufmerksam gemacht und bezeichnet ihn geradezu als Cirrhosis mammae. Auch das häufige Auftreten von Carcinom der Mamma bei alten Jungfern lässt sich in ähnlicher Weise durch Inactivitätsrückbildung infolge mangelnder Erregung erklären.

Dass aus chronisch entzündlichen Processen in parenchymatösen Organen, welche vorwiegend dem vorgeschrittenen Lebensalter angehören, gewöhnlich eine massenhafte Bindegewebsszunahme und eine mehr oder weniger bedeutende Schädigung der epithelialen Elemente bis zu deren Schwund hervorgeht, ist allbekannt; ebenso weiss man aber auch, dass gerade auf solchem Boden gern epitheliale Neubildungen entstehen.

1) Zeitschrift f. rationelle Medicin, Bd. 5.

Wir glauben daher, dass es gerade Vorgänge der Rückbildung sind, welchen das Epithel im Alter unterliegt.

Das allmähliche Sichabnutzen des Organismus, speciell des functionstüchtigen Gewebes (Muskeln, Drüsen, Nerven) und der infolge abnehmender Energie des Stoffwechsels mangelhafte Ersatz führt zu einem vielfachen Untergang der leistungsfähigen Elemente, besonders wenn noch accidentelle Ueberreizungen (Alcohol, Syphilis) hinzukommen. So sehen wir in allen parenchymatösen Organen regressive Metamorphosen und Rarification des Epithels eintreten und das Minus durch vicariirende Neubildung desjenigen Gewebes sich ersetzen, welches des geringsten Stoffwechsels bedarf, aber auch physiologisch das Geringste leistet, des Bindegewebes.

Wir meinen daher, dass nicht gesteigertes Wachstum, sondern vielmehr Rückbildungsvorgänge am Epithel im höheren Lebensalter für die Prädisposition zur Krebserkrankung das Entscheidende sind.

Auch das häufige Auftreten von Warzen im höheren Alter, was doch eher auf einen gesteigerten Widerstand des Bindegewebes deuten würde, spricht nicht sehr zu Gunsten der Thiersch'schen Hypothese. Es scheint uns viel plausibler, eine geringere Resistenz der Warze selbst, als eines minderwertig ernährten, zur Rückbildung neigenden Gebildes, anzunehmen. Nicht die Umgebung des Epithels bösst ihren Widerstand ein, sondern das Epithel selbst wird zum *locus minoris resistentiae*, auf dessen Boden das uns noch unbekannte, eigentliche Geschwulstagens haftet und zu weiterer Proliferation anregt.

Da unsere Arbeit sich speciell mit dem Wesen der Metastasenbildung beschäftigt, so wollen wir im Folgenden auch auf die Erörterung der feineren Vorgänge bei der Bildung von Secundärgeschwülsten durch Embolie, deren wir eingangs mehrfach Erwähnung thaten, des Näheren eingehen.

Diese Frage hat seit geraumer Zeit die pathologisch-anatomische Forschung beschäftigt und zu vielfachen, abweichenden Hypothesen geführt, wozu neben den allgemeinen, jeweilig herrschenden Vorstellungen über die Natur der Geschwülste vor allem das so Unsichere und Wechselvolle der mikroskopischen Befunde und das Individuelle bei deren Deutung Veranlassung gaben.

Die Annahme einer primären Geschwulstdyscrasie im Organismus, eine Vorstellung, die vielfach vertreten wurde, ehe Virchow die Geschwulstlehre wissenschaftlich zu begründen anfang, wurde seitdem mehr und mehr verlassen.

Virchow¹⁾ selbst leugnete eine Dyscrasie durchaus und betrachtete weder die Vorgänge der Recidive noch der Metastasen als Resultate einer solchen und betonte, dass jeder Befund von anderweitigen Tumoren in demselben Organismus als von dem primären ausgehend angenommen werden müsse.

Dagegen nahm er direct eine infectiöse Substanz, ein „Miasma“ an, von dem die primäre Verbreitung auf dem Mutterboden, die Lymphdrüseninfection und die Generalisation ausgehe. Bei primärem herdweisen Wachstum theilt er dem Mutterknoten eine bestimmende Auregung auf die Umgebung zu, wodurch letztere zu einer analogen Erkrankung veranlasst werde. Diese Anregung, sagt er, die inmitten fester Gewebe erfolge, könne wohl nicht anders gedacht werden, als durch die Vermittlung von Flüssigkeiten, von Säften, die im Mutterknoten erzeugt worden sind, die von da aus auf dem Wege der Imbibition in die Nachbarschaft eindringen und in dieser die neuen Störungen erregen.

Er macht in dieser Beziehung auf die Aehnlichkeit mit manchen Entzündungsprocessen, z. B. dem Erysipel

1) Die krankhaften Geschwülste, I.

aufmerksam. Was oben Säfte machten, bewirke hier „das scharfe Secret der Eiterpustel“, welches in die Nachbarschaft gelangt und dort ähnliche Pusteln erzeuge; ähnlich in ihren peripheren Ausbreitungen verhielten sich die breiten Condylome und der cancer en cuirasse.

Virchow giebt zu, dass auch Verschleppung zelliger Geschwulstelemente vorkommen könne, z. B. bei der Seminienbildung in der Bauchhöhle; wichtiger indess sei die Verbreitung durch infectirende Säfte.

Die Productoren dieser Säfte sind nach ihm die Zellen selbst. Diese miasmatischen Säfte verbreiten sich von dem ursprünglichen Geschwulstherde durch die Lymphgefäße und Venen.

Den Befund von Geschwulstelementen im Blut giebt Virchow zu, leugnet aber durchaus die Möglichkeit des selbständigen Weiterwachsens dieser Partikel an der Einschleppungsstelle. „Das kann man“, fährt er fort, „durch die Beobachtung sicherstellen, dass nicht etwa ein solches ausgestreutes Zellseminium aus sich selbst die neuen Geschwülste hervorbringt, dass nicht etwa die neuen Knoten aus den versetzten Zellen selbst hervorstüben, sondern dass an Ort und Stelle wieder die vorhandenen Gewebe erkranken, und aus ihnen erst durch örtliche Wucherung die sogenannten Metastasen, die Tochterknoten, erzeugt werden. Es handelt sich also immer um eine Infection, die von dem abgelösten Teil auf das locale Gewebe ausgeübt wird, und selbst die Dissemination durch Geschwulstelemente führt uns auf die Notwendigkeit, diese Elemente nur als Träger und Erzeuger eines Ansteckungstoffes zu betrachten, der seinerseits nicht an die Elemente gebunden ist.“

Resümieren wir also aus dem Gesagten die Virchow'sche Ansicht über die näheren Bildungsvorgänge bei der Generalisirung, so ist es kurz folgende.

Von einem Primäraffect verbreitet sich ein Virus in Gestalt eines Saftes, welcher von den Zellen der Ausgangsneubildung producirt wird, längs des Lymph- und Venenstroms im Körper; allenfalls sind auch ausserdem losgerissene Zellen oder Geschwulstpartikel die Ueberträger. Die inficirenden Säfte resp. Zellen gelangen in innere Organe und regen hier die präexistirenden Gewebs Elemente zu neuen metastatischen Wucherungen an; niemals aber geht eine Tochtergeschwulst aus etwa verschleppten Zellen selbst durch deren selbständiges Weiterwachsen hervor.

Selbst abgesehen von der heute verlassenen humoralpathologischen Anschauung, welche inficirenden Säften die Hauptrolle bei der Entstehung von Krankheiten zuerteilt, erwachsen mancherlei Einwände gegen die Virchow'sche Annahme. Mit Recht verwirft sie das Bestehen einer primären Dyscrasie und leitet alle secundären Vorgänge von dem Primäraffect ab.

Andererseits ist aber in keiner Weise einzusehen, weshalb Virchow in so energischer Weise die Möglichkeit bestreitet, dass am Orte der Metastase eingeschlepptes Zellenmaterial organisirt werden und sich weiterentwickeln kann.

Zunächst musste ihm doch auffallen, dass in den meisten Fällen von Lungenmetastase der Befund einer ursprünglichen, echten Embolie ein ziemlich augenfälliger ist. Säfte an sich würden nun aber kaum ohne weiteres Embolien verursachen, sie würden vielmehr einfach durch die Lungen-capillaren hindurchgehen.

Oder Virchow müsste annehmen, dass die Embolie als gewöhnliche, nicht specifische vorangegangen sei, durch marantische Thrombose etwa bedingt, und nun durch einen circulirenden Geschwulstsaft specifisch inficirt wurde, eine Anschauung, auf die wir noch zurückkommen werden

(cf. Biesiadecki). Diese Annahme fällt indess von selbst mit dem Verlassen der ganzen Säftetheorie.

C. O. Weber¹⁾ teilt einen interessanten Fall von primärem Enchondrom der Scapula mit riesigem metastatischen Beckenenchondrom mit. In den Lungen war der Befund folgender:

In dem oberen grösseren Aste des unteren Zweiges der Lungenarterie sass ein grösserer, dicker, glatter und an seinem peripheren Ende zweitheiliger, reitender, cylindrischer Embolus mit abgerundetem centralen Ende. Aussen war er von einer zarten, membranösen Hülle umgeben, in welche Gefässchen aus der Gefässhaut der Lungenarterie hineingingen, die sich auch in das Innere des Pfropfs verfolgen liessen. „Besonders interessant“, fährt Weber fort, „war das Verhalten der Embolie zu den Wandungen der Lungenarterie. Zunächst wird der Embolus, wenn er das Gefäss vollkommen verstopft, von dem eng zusammengezogenen Gefäss fest umfasst, dann sprossen die Gefässe der Wandung in ihn hinein, gerade so wie dies bei den Blutthromben geschieht, der Pfropf verwächst mit der Wand und wuchert weiter, bis er das Gefäss durchbricht und als Knoten dasselbe umgiebt.“ Ausserdem will er aber auch Teilungen an den präexistirenden Gefässwandzellen beobachtet haben, glaubt also, dass auch die benachbarten, bisher intacten Gewebe zu heterologer Wucherung angeregt werden könnten. Damit erhalte die durch seine und Langenbeck's Versuche (in denen es bei Implantation von Geschwulstmasse in die Venen gelungen war, Lungengeschwülste zu erzeugen) gestützte Ansicht, dass mit dem Kreislauf des Blutes und der Lymphe verschleppte Geschwulstmassen sich selbständig weiterentwickeln könnten, sowie dass die in einer Geschwulst

1) Virchow's Archiv, Bd. 35, p. 501.

erzeugten Säfte auf gewisse Gewebelemente wie ein *Semium* wirken (*Virchow*), eine neue und wertvolle Stütze.

Wie man sieht, stellen die *Weber'schen* Ausführungen schon einen wesentlichen Fortschritt gegenüber der *Virchow'schen* Doctrin dar.

Weber hat die embolische Natur des metastatischen Zellenmaterials erkannt, er führt ferner die Organisation und Weiterentwicklung der eingeschleppten Partikel in klarer und anschaulicher Weise auf das Schema der Organisation des Embolus zurück, wodurch diese Vorgänge dem Verständniss um vieles näher gerückt werden.

Nach Hineinsprossen der *Vasa vasorum* der Lungenarterie in den Embolus und primärer Ernährung desselben hält er aber noch an einer secundären Infection des Nachbargewebes durch den Saft der Emboluszellen fest, wozu ihn der Befund von selbständigen Teilungsvorgängen an den präexistirenden Gewebeelementen der Lunge veranlasste.

Gegen das Bestehen einer primären Geschwulstdyscrasie, welche ihrerzeit viele Verteidiger zählte, spricht sich auch *Wernher*¹⁾ aus. Er betont das Ausgehen der Metastasen vom Primäraffect und vergleicht den Modus der Generalisation mit dem bei anderen „Dyscrasieen“ (*Syphilis*, *Pyämie*), bei denen in ganz analoger Weise die Infection vom Primäraffect ausgehe. Wenn er aber sagt, dass eine secundäre Infection der Blutmasse die so auffallende, ausschliessliche Ablagerung in den Endzweigen der Lungenarterie nicht zu erklären vermöge, so tritt er damit bereits der *Virchow'schen* Säftetheorie mit einem sehr gewichtigen Einwande unverkennbar entgegen.

Zu den Vertretern der letzteren gehört *Schröder van der Kolk*²⁾. Derselbe lässt die mit den Carcinom-

1) Zeitschrift f. rationelle Medicin, Bd. 5.

2) Zeitschrift f. rationelle Medicin, Bd. 5.

zellen in Berührung befindliche Interzellularflüssigkeit die Fähigkeit bekommen, neue Krebszellen zu bilden. Dieselbe kommt in Berührung mit dem noch gesunden Parenchym der Umgebung und regt dasselbe zur Bildung neuer Krebszellen an.

Eine eigenartige Stellung zu unserer Frage nimmt Biesiadecki¹⁾ ein.

Derselbe teilt einen Fall von Enchondrommetastase in den Lungen bei primärem Darmbeinenchondrom, ähnlich dem Weber'schen Falle, mit.

Drei Möglichkeiten der Bildung der Secundärgeschwulst wären nach ihm zu berücksichtigen:

1. Der Embolus sei peripher wie central in der Pulmonalarterie ausgewachsen.

2. Von der Wand des Gefässes habe sich an der Stelle des Embolus eine Neubildung entwickelt, welche bei vorhandener Dyscrasie Knorpel lieferte.

3. Das um den Embolus entstandene Blutgerinnsel sei eine Metamorphose in Knorpel eingegangen.

Die erste Möglichkeit verwirft er, da er an den Zellen des Embolus nur Zerfalls-, niemals Wachstumserscheinungen beobachtet habe.

Auch den zweiten Fall beanstandet er, da die entwickelten Thromben ganz lose in den Gefässen steckten und sich nie ein Zusammenhang mit der Gefässintima habe nachweisen lassen.

Die Knorpelzellen waren in dem Blutcoagulum regellos verteilt; es war nirgends ein grösseres compactes Knorpelstück nachweisbar, das die Embolie bedingt hätte. Es blieb also, so schliesst Biesiadecki, nur die Möglichkeit übrig, dass die Enchondromzellen sich aus weissen Blutkörperchen entwickelt hätten.

1) Sitzungsber. d. k. Akademie d. Wissenschaften in Wien, Bd. 57.

Auch für die primären Thromben der Beckenvenen glaubt er die Provenienz der Geschwulstelemente aus Blut-coagulis annehmen zu müssen. Er stützt sich dabei darauf, dass, wenn das Enchondrom einfach weiter in die Venen fortgewachsen wäre, es doch sehr unwahrscheinlich längs der Vene gewachsen wäre, was der Fall war, sondern vielmehr die gegenüberliegende Gefässwand durchbrochen haben würde.

Ferner meint er bedeutende Differenzen in der Structur des Ausgangsknotens und der vermeintlichen, von ihm geleugneten Fortsetzung längs der Venenwand gefunden zu haben.

Er kommt demnach zu dem Schluss, dass beim Durchbruch in die Venenwand sich an dieser Stelle eine consecutive Thrombose entwickelt habe, welche, mit dem Knoten in Contact stehend und „von ihm gleichsam angesteckt“, eine weitere Metamorphose in Knorpel eingegangen sei.

Wir sehen also in Biesiadecki den Vertreter einer dritten, eigenartigen und interessanten Anschauung, welche sowohl die Provenienz der metastatischen Geschwulstzellen aus den verschleppten präexistirenden Knorpelzellen, wie auch die Infection des Nachbargewebes leugnet und vielmehr die Zellen der secundären Neubildung aus den weissen Blutkörperchen des Embolus hervorgehen lässt.

A priori ist die Anschauung nicht unberechtigt, dass aus leucocytären Elementen nach dem embryonalen Bildungschema, ähnlich etwa wie bei der Callusbildung, eine höhere Species der Bindesubstanzreihe hervorgehen könne. Bedingung dafür ist allerdings die Annahme eigner contagiöser Einflüsse, unter denen diese Transformation statthaben soll. Directe, diesen Vorgang beweisende mikroskopische Befunde hat freilich Biesiadecki nicht liefern können.

Wenn er ferner angiebt, dass die primäre enchondromatöse Neubildung doch sehr unwahrscheinlich längs der

Vene weitergewachsen wäre, so muss dem entgegengehalten werden, dass gerade eine Vorliebe zum Weiterwachsen längs der präformirten Saftbahnen vielfach bei Geschwülsten beobachtet wird, was vielleicht in einem gewissen Widerstande der gegenüberliegenden Wand oder in dem hindernden Einfluss des Blutstroms begründet liegt. Ferner ist es doch unwahrscheinlich, dass die primäre maligne Neubildung nun nach dem Durchbruch in die Vene ihrerseits zum Stillstand gekommen und die weitere enchondromatöse Wucherung ganz der Metamorphose des Thrombus zuzuschreiben sei. Die Gründe, welche Biesiadecki gegen das selbständige Wachstum des Embolus geltend macht, nämlich, dass er an den Zellen desselben nur Zerfallerscheinungen beobachtet habe, sind auch nicht stichhaltig, da derartige Bilder vielfach täuschen.

Und schliesslich, wenn bei der Kleinheit und Verstreuung der knorpeligen Elemente eine rein enchondromatöse Embolie unwahrscheinlich war, ist es da nicht viel einfacher, anzunehmen, dass ein von der primären Geschwulst losgelöstes, Knorpelzellen enthaltendes Bluteoagulum in die Lungen verschleppt worden sei und hier zu dem von ihm so gezwungen erklärten Befunde geführt habe?

Lücke¹⁾ hält für das Zustandekommen von Metastasen die Annahme von inficirenden Säften für nötig, da die Infection mittels verschleppter Zellen nicht möglich sei, wenn die Grösse der letzteren das Caliber der zu passirenden Gefässe resp. Lymphwege überschreite.

Er führt ein Analogon in der Syphilis an, wo auch „ein specifisches Gift“ durch die Lymphdrüsen hindurch in den Kreislauf gelange und nun generalisirt werde.

Sei einmal das Blut inficirt (also eine secundäre allge-

1) v. Pitha und Billroth, Handbuch der allgem. und spec. Chirurgie, II, 1.

meine Dyscrasie vorhanden), so erfolge die multiple Bildung secundärer Knoten, und zwar oft unter Auftreten von Fieber, worin Lücke wiederum ein Analogon mit anderen Infectionskrankheiten sieht.

Weiterhin erörtert er die beiden Hauptansichten über das Zustandekommen von secundären Geschwülsten:

Entweder die fortgeschleppten Teile finden auf dem fremden Boden hinreichend passende Gelegenheit, sich zu implantiren, Nahrungsstoffe aufzunehmen und auf diese Weise weiterzuwachsen, wobei sie zu den Zellen des neuen Mutterbodens nur in Nachbarschaftsverhältniss treten oder dieselben zu formativer Thätigkeit anreizen — oder sie treten auf dem fremden Boden nur als Träger inficirender Säfte auf, erregen in den Bindegewebszellen daselbst eine specifische Wucherung und gehen selbst zu Grunde. — Zur Wanderung und selbständigen Weiterentwicklung seien besonders die Zellen geeignet, welche der indifferenten Bindegewebsreihe am nächsten ständen. Je mehr sich eine Geschwulst vom Typus der indifferenten Gewebe entferne, desto weniger leicht seien ihre Zellen zu selbständigem Weiterwuchern tauglich.

Die Zellen müssen nach Lücke ferner noch jung sein, um anderswo weiterwachsen zu können; je älter und zu regressiven Metamorphosen neigend sie seien, um so schneller gingen sie eingeschleppt zu Grunde.

Nach Lücke sind es also sowohl Zellen wie infectiöse Säfte, welche die Metastasenbildung vermitteln können, und bei den ersteren lässt er es unentschieden, ob der Embolus selbst zum Secundärknoten auswachse oder nur die Infection der Nachbarschaft vermittele.

Dieser letzteren Frage widmet Rieder¹⁾ eingehende Berücksichtigung.

1) Ueber die embolische Geschwulstmetastase, Inaug.-Diss. Dorpat 1878.

Nach einer kritischen Sichtung der bisherigen, diesen Gegenstand meist lückenhaft behandelnden Litteratur theilt er einen Fall von primärem Beckensarcom mit, bei welchem der Befund in den Lungen folgender war:

Einige Partien der Geschwulstthromben enthielten ein zum Teil leeres, an anderen Stellen mit wohlerhaltenen Blutkörperchen gefülltes, wandungsloses Kanälchensystem, dessen Zusammenhang mit den Vasa vasorum ihm allerdings nicht nachzuweisen gelang. Es fanden sich Stellen, an welchen sich ganz unzweifelhaft ein freier Durchbruch der das Gefäss erfüllenden Neubildung durch die Wand desselben hindurch in das umgebende Gewebe hinein constatiren liess. Die Neubildung war durch die Intima und Media des Gefässes durchgebrochen und hatte sich dann im Gebiete der Adventitia und weiterhin ins Lungengewebe verbreitet; an der Durchbruchstelle war die Gefässwand zerfasert, also eine deutliche Abgrenzung der andrängenden Geschwulstmasse dem Gefäss gegenüber und ein actives Eindringen derselben in das nicht nachweisbar erkrankte Nachbargewebe zu constatiren.

Weiterhin weist Rieder die Zugehörigkeit auch scheinbar isolirter Knoten zu einem Gefäss nach.

Für die Ansicht, dass primäre Geschwülste durch Infection der Nachbarschaft wüchsen, existire überhaupt kein Beweis. Dasselbe gelte auch für die Metastasen. Der Umstand, dass Secundärknoten stets genau die Structur des primären Tumors nachahmten, spreche gegen eine Infection der Nachbarschaft.

Auch den Versuch von Cohnheim und Maass führt Rieder an und deutet ihn freilich im entgegengesetzten Sinne der Experimentatoren, nämlich dass Stücke wachstumfähigen Gewebes, also auch Geschwulstpartikel, in die Blutbahn gebracht und als Emboli festgehalten, sich selbständig weiterentwickeln können. Schliesslich führt

Rieder als Beweis dafür, dass das Wachstum der Krebse nicht durch Säfte zu erklären sei, die These von Thiersch und Waldeyer an, dass Epithel stets nur von prä-existirendem Epithel ausgehe.

Von Rieder sehen wir also die Theorie von der Säfte-Infection der Nachbarschaft sowohl für primäre Geschwülste als auch für die Metastasen verworfen und letztere ausschliesslich auf selbstthätiges Proliferiren der eingeschleppten und organisirten Partikel zurückgeführt. Es bricht sich in unserer Zeit ja mehr und mehr die Anschauung Bahn, dass nur ein centrales Wachstum von Geschwülsten anzunehmen sei, und dass die Umgebung sich nicht activ an der Neubildung beteilige. Immerhin werden gewisse Erscheinungen, wie die der discontinuirlichen Seminienbildung, der Contactinfection, wovon Lücke¹⁾ einen Fall berichtet, und der flächenhaften Ausbreitung gewisser Hautkrebse, z. B. des cancer en cuirasse, kaum einer anderen Erklärung fähig sein, als der des successiven Hineingezogenwerdens des Mutterbodens der Umgebung in die Geschwulst.

Auch die Argumentation Rieder's, dass durch die Thiersch-Waldeyer'sche These die Infection der Nachbarschaft durch Säfte hinfällig werde, ist nicht einwandfrei. Warum sollte nicht auch benachbartes, prä-existirendes Epithel von der primären Geschwulst aus infectirt werden können? Rieder hätte hier besser ein anderes Moment anführen sollen, welches allerdings mit einem Schlage der ganzen Theorie von der Infection durch Säfte, für die Carcinome wenigstens, den Todesstoss versetzt. Wenn wir nämlich mit Thiersch und Waldeyer vom Bindegewebskrebs ganz abstrahiren (welcher ja noch heute von Autoren wie Rindfleisch und Ranvier aufrecht erhalten wird), woher stammen dann die metasta-

1) Lücke, l. c.

tischen Krebszellen in allen nicht Epithel führenden Organen, z. B. den Lymphdrüsen? Eine Transformation von indifferenten Binde-substanzen in Epithel anzunehmen, ist unstatthaft, also kann das Epithel metastatischer Carcinome in den Lymphdrüsen nur als von präexistirenden, eingeschleppten Zellen ausgehend betrachtet werden. Damit fällt die Hypothese von der primären Infection durch Säfte am Orte der Metastase; ob aber vielleicht eine secundäre Infection, d. h. eine nachträgliche Beeinflussung besonders der Gefässendothelien (O. Weber) in allen Fällen auszuschliessen ist, ist schwer zu entscheiden, jedenfalls wäre dieser Vorgang nur von untergeordneter Bedeutung.

Der von Rieder vertretenen Ansicht, wonach Secundärgeschwülste nur aus eingeschleppten Zellen ohne Infection des benachbarten, präexistirenden Gewebes entstehen, schliesst sich im Grossen und Ganzen auch Perls¹⁾ an. Derselbe beschreibt ein primäres Lungencarcinom mit Metastasen in der Chorioidea und Leber. In letzterer liess sich Capillarembolie nachweisen, und die scharfe Contourirung des präexistirenden Gewebes gegen die Neubildung sprach für ein ausschliessliches Ausgehen derselben von den Elementen des Embolus. Die Integrität der Capillarkerne machte eine Nichtbeteiligung der Capillaren an der Neubildung wahrscheinlich.

Trotzdem lässt Perls auf Grund anderer Befunde es unentschieden, ob die in den Capillaren angehäuften Carcinomzellen verschleppt oder aus den Gefässendothelien entstanden sind.

Für die Neubildung in der Leber vollends nimmt er eine Umwandlung von Leberzellen in Carcinomzellen an; auch hier wird indess die carcinomatöse Embolie als Ausgangspunkt constatirt: in der Mitte der Knoten findet man

1) Virchow's Archiv, Bd. 56, p. 437.

die Pfortaderäste eingebettet. Neben der Entwicklung aus Leberzellen wird auch eine solche aus Gefässelementen angenommen.

Ganz auf dem Standpunkte der Deutung von Metastasen durch ausschliessliches Thätigsein der embolisirten Elemente steht André^e¹⁾. Er beschreibt ein primäres Beckensarcom mit multiplen Metastasen und constatirt das Gebundensein der metastatischen Geschwulstausbreitung an die Arterienbahnen. Alle Localisationen von metastatischen Knoten liessen sich auf wirkliche Verschleppung und Weiterwachsen von wirklich körperlichen Elementen der ursprünglichen Geschwulst zurückführen.

Nirgends habe er Bilder gefunden, aus denen zu entnehmen wäre, dass die Zellen in Leber, Niere, Milz, Lunge den Anstoss bekommen hätten, sich in Sarcomzellen umzubilden.

Der Gang der metastatischen Infection war nach ihm in seinem Falle folgender: Vordringen der primären Geschwulst in die Nachbarschaft, Eindringen in die Vena iliaca, Losreissung von Zellhaufen, Einschleppung durch das rechte Herz in die Lungen, durch die Vena mesenterica inferior in die Leber, dort selbständiges Weiterwachsen. Dann Hineinwachsen der Vasa vasorum in den Embolus und Weiterwachsen der Zellen durch Teilung, letzteres begründet durch den häufigen Befund von Kernteilungsfiguren in der Peripherie der Knoten. Die Wandung des thrombosirten Gefässes gehe dann durch Verfettung zu Grunde oder dehne sich vor den andrängenden Zellmassen aus, und es bleibe nur eine dünne Abgrenzungsschicht gegen das benachbarte Gewebe davon übrig.

Der weitere Transport von metastatischen Lungen-

1) Virchow's Archiv, Bd. 61, p. 383.

geschwülsten in andere Organe erfolge dann durch die Lungenvenen und den grossen Kreislauf.

Einer eignen Hypothese müssen wir noch gedenken, nämlich der von Gussenbauer¹⁾, nach welcher kleinste, rundliche, „corpusculäre Elemente“, die aus dem Protoplasma der Geschwulstzellen stammen, die eigentlichen Träger der Infection sind. Es sind also diese Gussenbauer'schen Körnchen ganz das, was bei Virchow die infectiösen Säfte. Da sie eben nur Ueberträger sein sollen, so bliebe nach unseren modernen Anschauungen kaum etwas anderes übrig, als sie für Parasiten zu halten. Es fehlt indess an genügenden Beweisen für die Beobachtungen Gussenbauer's, um einer Hypothese von solcher Tragweite das Wort zu reden.

Den positiven Beweis, dass abgetrennte Stücke proliferationsfähigen Gewebes im Stande sind, in der Lungenarterie ernährt zu werden und weiterzuwachsen, haben Cohnheim und Maass durch den eingangs erwähnten Versuch erbracht. Cohnheim vergass bei seiner Deutung dieses Versuches, dass die specifische Beschaffenheit des Embolus selbst dem allgemeinen Schema der Embolie zufolge für die Natur des metastatischen Affectes von entscheidender Bedeutung sein muss.

Wenn wir bei einer Embolie einmal den eingeschleppten Pfropf verschwinden und durch eine Schwielen sich ersetzen, andere Male dagegen sich hier einen wachsenden metastatischen Abscess entwickeln sehen, so müsste dieses letztere Phänomen Cohnheim zufolge in ähnlicher Weise zu deuten sein, wie die Geschwulstmetastase, nämlich durch den Wegfall der physiologischen Widerstände.

Musste sich doch Cohnheim sagen, dass bei einfacher, nicht specifischer Embolie genau dieselben regressiven

1) Virchow's Archiv, Bd. 63, p. 322.

Vorgänge statthaben, wie bei seinen Periostembolien, und dass es also wesentlich von der Natur des eingeschleppten Materials abhängt, wie die metastatische Veränderung ausfällt.

Als Extreme in der Auffassung der Frage nach den Bildungsvorgängen bei der Metastasenentwicklung in inneren Organen stehen sich demnach die Anschauungen von Virchow und Cohnheim gegenüber. Während die erstere in einem specifischen Infectionsvermögen der Geschwulst-elemente den Hauptfactor bei der Generalisation sieht und eine Organisation verschleppter Partikel selbst vollkommen leugnet, nimmt die Cohnheim'sche Auffassung eine solche an, spricht aber den Geschwulstzellen selbst jedwede Specificität ab und führt deren atypisches Weiterwachsen einzig auf den Mangel der physiologischen Widerstände zurück.

Die Geschichte der Frage hat somit das Ergebniss zeitigt, dass es corpusculäre Geschwulstelemente sind, welche auf dem Wege der Embolie in die inneren Organe gelangen, und dass es im wesentlichen diese mit den specifischen Eigenschaften der primären Geschwulst behafteten Keime selbst sind, welche organisirt weiterwachsen. Ob man eine secundäre Anregung der Nachbarschaft zur Geschwulstbildung in allen Fällen ausschliessen kann, lässt sich nicht entscheiden; wahrscheinlicher ist indess, dass derartige Bilder nur durch verstreut infiltratives Vorgehen des ursprünglichen, durch Embolie entstandenen Secundärknotens vorgetäuscht werden, wie überhaupt unsere heutige Anschauung mehr und mehr auf einheitliches, centrales Wachsthum von Geschwülsten zurückkommt.

Anknüpfend an unsere obigen Ausführungen über die Bedeutung des *locus minoris resistentiae* in der Geschwulstlehre, bemerken wir noch zum Schluss, dass die Schaffung eines solchen uns der einzige rationelle Weg der erfolgreichen experimentellen Uebertragung von Geschwülsten auf

Tiere scheint, sei es nun, dass dies durch traumatische Einwirkungen, Hervorrufen von Katarrhen oder gutartigen Geschwülsten und nachträgliche Imprägnation bösartigen Geschwulstmaterials an solchen prädisponirten Stellen geschieht. Durch die Versuche von Zahn und Leopold gelang es bei Implantation fötalen Knorpels dauernde Enchondrome zu erzeugen. Diese für den Organismus wertlosen und deshalb weniger resistenten Gebilde halten wir mit Wahrscheinlichkeit einer Infection mit sarcomatösem Material für zugänglich.

Vita.

Verfasser dieser Arbeit, der appr. Arzt Wilhelm Constein, Sohn des Königl. Amtsgerichts-Rats Dr. jur. Constein in Berlin, evang. Confession, wurde am 11. Juli 1866 zu Berlin geboren. Seine Schulbildung genoss er auf dem Gymnasium zu Magdeburg und von Ostern 1877 an zu Berlin, wo er im Herbst 1884 das Maturitätsexamen absolvirte und die Universität bezog. Nach Ablegung des Tentamen physicum daselbst im Sommer 1886 suchte er die Universität Heidelberg auf, wo er Ostern 1890 das medicinische Staatsexamen absolvirte.

Wilhelm Constein,

